

Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 1999;13(2):158-66

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II

David García Barreto¹ y Alberto Hernández Cañero²

RESUMEN

Los antagonistas de la angiotensina II, un nuevo grupo de medicamentos, bloquean de manera selectiva los receptores AT; esto ocasiona vasodilatación, aumento de la renina y de la angiotensina II, reducción de la resistencia periférica, de los niveles de aldosterona y de la presión arterial, sin modificar la frecuencia cardíaca. Todos ellos actúan de manera similar y comparten las mismas acciones farmacológicas, excepto por un ligero efecto uricosúrico del losartán, prototipo de estos compuestos. Son antihipertensivos tan eficaces como los demás medicamentos empleados para tratar la presión arterial elevada, con la ventaja de ser muy tolerados. Parecen regresar la hipertrofia ventricular izquierda y ser, al menos tan eficaces como los inhibidores de la ECA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. El costo de estos fármacos es elevado.

Descriptores DeCS: ANGIOTENSINA II; INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

Se ha demostrado que la alteración del sistema renina angiotensina constituye una causa de hipertensión arterial.¹ Esto ha generado el interés de inhibir el sistema a varios niveles que van desde la síntesis de renina hasta la unión de la angiotensina II con su receptor (figura).

Los betabloqueadores adrenérgicos disminuyen la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares del riñón.² Un segundo grupo de medicamentos, aún en fase experimental, se une a la renina y

bloquea la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I.^{3,4} Otro grupo inhibe la enzima conversora de angiotensina I (ECA) en angiotensina II. Este último, o inhibidores de la ECA, ha demostrado ser efectivo y bastante bien tolerado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, en algunas formas de hipertensión arterial primaria y para reducir o impedir la hipertrofia ventricular y la hiperplasia vascular.⁵ Además, se están llevando a cabo 2 ensayos clínicos multicéntricos (PEACE y HOPE) para

¹ Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Cardiología. Investigador Titular.

² Doctor en Ciencias. Director del Instituto de Cardioología y Cirugía Cardiovascular.

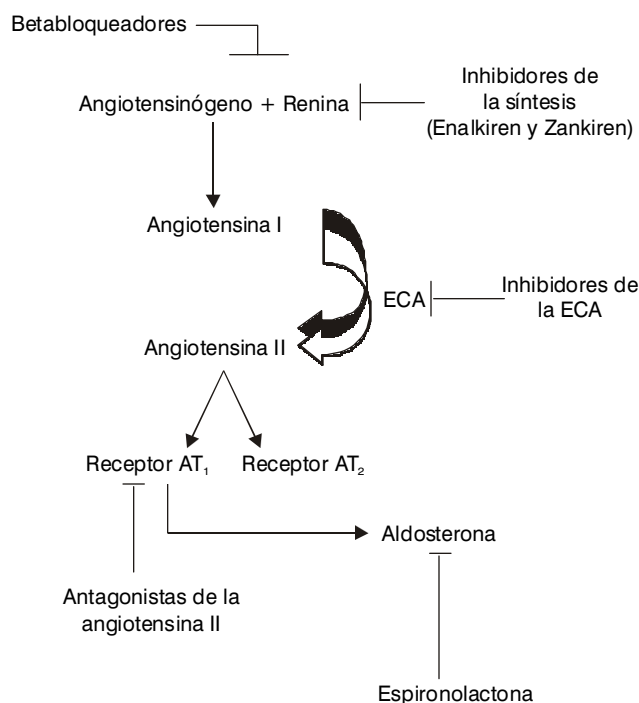


FIG. Cascada del sistema renina-angiotensina y los grupos de fármacos antagonistas en itálicas.

determinar si los inhibidores de la ECA son capaces de impedir la progresión o incluso regresar las lesiones vasculares aterosclerosas.

No obstante estas ventajas, los inhibidores de la ECA pueden resultar inefectivos ya que no sólo la ECA transforma la angiotensina I en angiotensina II; otras enzimas, específicamente las quimasas, pueden ejercer esta acción sin ser inhibidas por este grupo de medicamentos.^{6,7}

De otra parte, los inhibidores de la ECA, pueden ocasionar efectos adversos que obligan a interrumpir el tratamiento, principalmente la tos y el edema angioneurótico; este último en raras ocasiones puede abarcar la glotis y causar asfixia.

El avance más reciente en el desarrollo de fármacos que interfieren el sistema renina-angiotensina es el de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (A -Ang II). La primera droga con esta acción fue la saralasina, una sustancia de origen proteico obtenida del veneno de una cobra de Medio Oriente que bloqueaba los receptores, pero tenía un efecto agonista parcial y solamente ejercía una acción de corta duración por vía endovenosa.⁸ Unos años después se desarrolló el losartán, útil por vía oral, reversible, no proteico y bien tolerado.⁹ Más adelante surgió el valsartán, el irbesartán, el candesartán cilexetil, el tasosartán y algunos otros que aún están en fase de experimentación (tabla 1).

TABLA 1. *Diferentes antagonistas de la angiotensina II*

Compuesto	Dosis oral*	Laboratorio Productor
Losartán	50	<i>DuPont Merck</i>
Valsartán	100	<i>Novartis</i>
Eprosartán	150	<i>Smith Kline Beecham</i>
Candesartán	5	<i>Takeda Astra</i>
Tasosartán	100	<i>Wyeth Ayerst</i>
Telmisartán	40	<i>Boeringer Ingelheim</i>

* mg/día, dosis usual

RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II. MECANISMO DE ACCIÓN

La angiotensina II interactúa con 2 receptores: el AT_1 y el AT_2 .^{10,11} El primero es más numeroso en el adulto, se encuentra en el músculo liso arterial, en el cerebro, los riñones y los pulmones; causa vasoconstricción, aumento de la secreción de aldosterona y promueve el crecimiento del músculo liso arterial. La interacción de la angiotensina con los receptores AT_1 en el sistema nervioso central causa un aumento de la sed, del apetito al sodio y de la liberación de vasopresina. El losartán inyectado directamente en el cerebro inhibe estos efectos.¹² Los A-Ang II interactúan selectivamente con el receptor AT_1 .

El receptor AT_2 se encuentra en el tejido fetal y en menor escala en el cerebro, las glándulas suprarrenales, el ovario y el útero. Se piensa que inhibe el crecimiento y que puede ser parte del proceso de apoptosis o muerte celular programada, lo que tal vez explique por qué se encuentra abundantemente en el tejido fetal antes del parto.¹³

FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA

Todos los A-Ang II actúan bloqueando selectivamente y de manera competitiva o reversible al receptor AT_1 .¹⁴

El losartán se distingue de los demás A-Ang II por un discreto efecto unicosúrico.¹⁵

Los A-Ang II causan una elevación de los niveles de renina plasmática, de la propia angiotensina II y disminuyen la liberación de aldosterona.¹⁶ Por su acción antagonista de la angiotensina II en el sistema central, inhiben la liberación de vasopresina y disminuyen el tono simpático.¹⁷ Estas acciones se unen para dar como resultado vasodilatación y disminución de la presión arterial sin que ocurra un aumento de la frecuencia cardíaca.¹⁸

Se ha visto en tejidos cultivados que el losartán inhibe el crecimiento inducido por la angiotensina II, mientras que el PD 123319, un antagonista selectivo de los receptores AT_2 , facilita la acción promotora del crecimiento de esta enzima.¹⁹ Aunque los A-Ang II no interactúan con este receptor, su acción antiproliferativa sin oposición, puede ser la causa de la reducción o regresión de la hipertrofia ventricular y del músculo liso arterial, si es que ésta ocurre verdaderamente.²⁰

La dosis efectiva de los A-Ang II varía poco y la duración de todos ellos, o de sus metabolitos activos oscila entre 12 y 24 h, por lo que pueden administrarse una sola vez al día.

El losartán es igualmente efectivo a 50, 100 y 200 mg diarios, por lo que no es conveniente incrementar la dosis más allá de 50 mg al día.

ENSAYOS CLÍNICOS CON A-ANG II

La mayoría de las agencias reguladoras de drogas exige que un nuevo medicamento demuestre ser más eficaz, o al menos tan eficaz, pero mejor tolerado que otro cuyo valor ya ha sido probado en el tratamiento de una determinada enfermedad.

Los inhibidores de la ECA han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva así como en ciertas formas de hipertensión arterial,⁵ mientras que los bloqueadores beta adrenérgicos o los diuréticos lo han sido en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial no complicada.²¹ De tal manera, que los ensayos clínicos con A-Ang II deben hacerse en comparación con estos medicamentos, aunque el ensayo clínico controlado contra placebo sirve para determinar eficacia y permite explorar con mayor precisión efectos adversos en un período corto de tratamiento. La comparación con medicamentos antihipertensivos ya establecidos difícilmente dé como resultado una diferencia ostensible a favor del nuevo medicamento.

ENSAYOS CLÍNICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En la tabla 2 se resumen 12 ensayos clínicos controlados con algunos A-Ang II. Estos estudios, citados por *Schaefer y Porter*,¹⁶ permiten llegar a la conclusión de que los A-Ang II son semejantes en eficacia antihipertensiva a inhibidores de la ECA, a antagonistas de calcio y a betabloqueadores, pero en general parecen ser mejor tolerados.

El que un medicamento sea capaz de disminuir la presión arterial hasta cifras consideradas normales no significa que proteja de las complicaciones de la hipertensión. Para determinar si otorga protección es necesario llevar a cabo estudios de más larga duración, controlados y generalmente con la inclusión de cientos o miles de pacientes. El estudio multicéntrico LIFE se comenzó a hacer en 1995, incluyó a

8 300 hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y tiene el objetivo de determinar si los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con losartán o atenolol disminuyen su morbilidad o mortalidad. Este ensayo controlado se espera que termine a finales del año 2000.

ENSAYOS CLÍNICOS EN LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular es un riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular.²² La regresión de la hipertrofia suele asociarse a una mejoría del pronóstico.²³ El losartán no fue capaz de regresar la hipertrofia ventricular izquierda en 2 investigaciones^{24,25} mientras en un estudio reciente, en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda que fueron aleatorizados a tratamiento de 8 meses con valsartán o atenolol, ambos medicamentos redujeron significativamente la hipertrofia. En este estudio, el efecto del valsartán fue mayor que el del atenolol, pero no se hizo una comparación estadística.²⁶ Es difícil dar una explicación a esta incongruencia. Los inhibidores de la ECA parecen ser el grupo de fármacos con mayor capacidad de regresar la hipertrofia; 2 metaanálisis^{27,28} y un ensayo comparativo más reciente²⁹ así lo afirman. Esto implicaría un efecto antihipertrofico más importante de la bradicinina del cual carecen los A-Ang II.⁵

ENSAYOS CLÍNICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

La activación del sistema renina-angiotensina juega un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva.³⁰ *De Kock* y otros publicaron que dosis únicas de losartán causaba

TABLA 2. Ensayos clínicos controlados con antagonistas de la angiotensina II en el tratamiento de la hipertensión arterial

Antagonista	Control	No. pacientes	Duración (semanas)	Resultados
Losartán	Enalapril	407	16	Efecto antihipert. semejante; no tos.
Losartán	Enalapril	576	12	Efecto antihipert. semejante.
Irbesartán	Placebo	86	4	Dism. signif. de la presión arterial ≥ 25 mg/día.
Losartán	Nifedipina	144	12	Efecto antihipert. semejante, no edema, menos abandonos.
Losartán	Amlodipina	190	12	Efecto antihipert. semejante, menos edema, mejor tolerado.
Irbesartán	Enalapril	154	12	Efecto antihipert. semejante, mejor tolerado.
Irbesartán	Atelonal	231	12	Efecto antihipert. semejante, mejor tolerado.
Irbesartán	Losartán	567	8	150 mg/día irbesartán = 100 mg/día losartán.
Irbesartán	Placebo	731	8	Efecto antihipert. signif. a partir de la 4 semana. Igualmente tolerado.
Irbesartán ¹²	Losartán	432	8	Efecto antihipertensivo semejante, mejor tolerado.
Candesartán ¹⁴	Placebo	365	8	16 a 36 mg/día efectos antihipert. significativos.
Tasosartán ¹⁰	Placebo	278	8	Efecto antihipert. signif. Bien tolerado.

vasodilatación, y reducía la concentración de aldosterona y de noradrenalina en sangre en comparación con un placebo.³¹ Crozier y otros encontraron que en comparación con un placebo, el tratamiento durante 12 semanas con losartán disminuía la presión capilar pulmonar, la resistencia vascular sistémica, la presión arterial y hasta la frecuencia cardíaca, mientras que se elevaba el gasto cardíaco.³² En 2 estudios comparativos entre losartán y enalapril, ambas drogas mostraron semejanza en cuanto a la capacidad de ejercicio, activación neurohormonal y efectos adversos.^{33,34} En estos estudios el losartán -prototipo de los A-Ang II- fue tan eficaz como los inhibidores de la ECA, pero no superior. El estudio multicéntrico ELITE³⁵

se hizo aleatorio, doble ciego, y se comparó la eficacia del losartán (50 mg diarios) con la del captopril (150 mg diarios) en 722 pacientes con insuficiencia cardíaca y más de 65 años de edad. A pesar de que tenía como objetivo estudiar la mortalidad, los autores publicaron el dato de que el losartán redujo ésta 46 % más que el captopril ($p = 0,035$). La diferencia fue a causa fundamentalmente de una disminución de la muerte súbita. Además, el losartán fue mejor tolerado, ocasionó menos tos y hubo menos pacientes que abandonaron el tratamiento (21 % vs. 12 %, $p = 0,002$). Los beneficios del losartán en este estudio no pueden ser atribuidos a un mayor abandono en el grupo que recibió captopril puesto que la disminución en los que quedaron hubiera sido mayor (57 %).

Estos resultados motivaron el escepticismo por lo que se comenzó un ELITE II, con más pacientes y con el objetivo principal de analizar la mortalidad.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II

Aún es temprano para asegurar que los A-Ang II van a ser medicamentos bien tolerados.

Para afirmarlo se necesita más tiempo de tratamiento -años- y un número de pacientes mucho mayor de los que hasta el momento han recibido uno de los fármacos de este grupo. No obstante, en un metaanálisis realizado con varios estudios que incluyeron 1 800 hipertensos, 800 de ellos tratados más de un año y 1 200 más de 6 meses con losartán, el total de experiencias adversas fue semejante a la del grupo placebo. Los síntomas adversos causaron que el 2,3 % de los pacientes que recibían losartán abandonara el tratamiento, mientras que el 3,7 % lo hicieron con placebo.³⁶ La sensación de mareo con la primera dosis de losartán fue del 3,5 %, mientras que sólo ocurrió en el 2,1 % de los pacientes que recibieron un placebo. Este síntoma sugiere efecto hipotensor de primera dosis, lo que no ha sido comprobado.

En otro metaanálisis que incluyó 2 900 pacientes, el losartán fue bien tolerado, y si bien la incidencia de mareo con la primera dosis fue mayor que con placebo, fue menor que en pacientes tratados con un betabloqueador o con un inhibidor de la ECA.³⁷

Los A-Ang II no modifican la sensibilidad a la insulina ni las fracciones de lípidos en sangre.¹⁸

En un estudio prospectivo se comparó la prevalencia de tos en pacientes que

previamente la habían presentado con lisinopril. A los pacientes se les administró primero un placebo y después fueron asignados, aleatoriamente, a doble ciegas, a 1 de 3 tratamientos: losartán, hidrociorotiazida o lisinopril; 19 % desarrolló tos con losartán, 34 % con hidrociorotiazida y 72 % con lisinopril; las diferencias fueron significativas.³⁸

En un análisis retrospectivo de 9 ensayos clínicos controlados que incluyeron al losartán, inhibidores de la ECA y placebo, *Faison* y otros³⁹ encontraron tos en el 3,4 % de los pacientes que tomaban losartán en contraste con el 3 % entre los que recibían placebo ($p = 0,78$, riesgo relativo 1,09), mientras que la relación losartán, inhibidores de la ECA fue del 4 % al 10,6 % ($p < 0,01$).

Algunos casos de angioedema se han reportado con el empleo de losartán, 1 de ellos causó sensación de obstrucción de la garganta que cedió mediante difenhidramina.⁴⁰ Igual que los inhibidores de la ECA los A-Ang II están contraindicados en embarazadas puesto que pueden causar trastornos o incluso muerte fetal.⁴¹

INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS

En una revisión de lo publicado en *Medline* hasta 1997 no encontramos interacciones importantes de los A-Ang II con otras drogas, a excepción de la potenciación causada por diuréticos tiacídicos y la disminución del 20 % aproximadamente de la eficacia antihipertensiva del losartán por el fenobarbital; sin embargo, como sucede con los efectos adversos, es de esperar que

estas interacciones puedan ir apareciendo a medida que se extienda el uso de estos medicamentos.

RELACIÓN COSTO-EFICACIA

No conocemos de algún estudio que haya hecho un análisis de la relación costo-eficacia de estos medicamentos; no obstante se puede prever que ésta sea semejante a la de los inhibidores de la ECA que aún poseen patente. En nuestro país, el tratamiento con 50 mg diarios de losartán cuesta aproximadamente 283 USD al año, mientras que 20 mg de enalapril diarios cuestan 126,30 USD al año. Comparativamente, su costo es superior a los inhibidores de la ECA, mucho mayor que el de diuréticos tiacídicos, reserpina, clonidina, betabloqueadores y ligeramente menor que el de los antagonistas de calcio de larga duración (amlodipina, felodipina, nitrendipina, etc.) y el de los bloqueadores alfa adrenérgicos. Empleados en monoterapia en hipertensos clase II o moderados, se logran cifras adecuadas aproximadamente en el 60 % de los pacientes que muestran una buena adherencia al tratamiento, quizás con el mejor perfil de aceptación por parte de ellos.

CONSIDERACIONES FINALES

Los A-Ang II son un grupo de medicamentos eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la hipertensión arterial. Poseen un mecanismo de acción original que ha permitido abrir un campo de investigación importante y novedoso sobre los efectos de la angiotensina II. En general, se les considera aún un grupo de medicamentos de muy baja toxicidad, pero su costo es elevado en relación con otros medicamentos mejor estudiados. Su eficacia hasta el momento no excede la de otros grupos de fármacos que se emplean para fines similares.

Un estudio experimental que permite prever el futuro de los medicamentos de esta índole se hizo en 1997. Se comparó el efecto antihipertensivo de losartán contra la intervención génica del receptor AT_1 en ratas hipertensas; ambas medidas causaron una disminución significativa de la presión arterial. El efecto del losartán duró menos de 24 h, mientras que la terapia génica mantuvo la presión en límites normales durante 90 días.⁴² No obstante, hasta que la terapia génica no constituya un proceder seguro en el hombre, puede suceder que los A-Ang II se extingan, constituyan una alternativa de los inhibidores de la ECA o sustituyan en el mercado a este grupo de drogas.

SUMMARY

The angiotensin II antagonists, a new group of drugs, block in a selective way AT_1 receptors, causing vasodilatation, increase of renin and of angiotensin II, reduction of peripheral resistance, of the aldosterone levels, and of blood pressure without modifying heart rate. All of them act in a similar way and share the same pharmacological actions, excepting a mild uricosuric effect of losartan, a prototype of these compounds. These antihypertensive drugs are as efficient as the rest of the drugs used to treat high blood pressure with the advantage that patients tolerate them better. They seem to regress left ventricular hypertrophy and to be at least as effective as ECA inhibitors for the treatment of congestive heart failure. The cost of these drugs is high.

Subject headings: ANGIOTENSIN II; HEART FAILURE, CONGESTIVE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;186:441-9.
2. Buhler FR, Laragh JH, Baer L, Vaughn ED Jr, Brunner HR. Propranolol inhibition of renin secretion: A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive disease. *N Engl J Med* 1978;187:1209-84.
3. Frishman WH, Fozailof A, Lin C, Dike C. Renin inhibition: a new approach to cardiovascular therapy. *J Clin Pharmacol* 1994;34:873-80.
4. Clozel JP, Fischli W. Discovery of ramikiren as the first orally active renin inhibitor. *Drug Res* 1993;43:260-2.
5. García Barreto D, Toruncha A. Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina. *Rev Cubana de Cardiología Cir Cardiovasc* 1997;11:29-46.
6. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990;265:22348-57.
7. Husain A. The chymase-angiotensin system in humans. *J Hypertens* 1993;11:1155-9.
8. Pals DT, Masucci FE, Sipos F, Denning GS Jr. A specific competitive antagonist of vascular action of angiotensin II. *Circ Res* 1971;29:664-72.
9. Carr AA, Prisant LM. Losartan: First of a new class of angiotensin for the management of hypertension. *J Clin Pharmacol* 1996;36:3-12.
10. Timmermans PBM, Smith RD. Angiotensin II receptor subtypes: Selective antagonists and functional correlates. *Eur Heart J* 1994;15 (suppl D):79-87.
11. Dzau VJ, Pratt RE. Structure, function, and pharmacology of angiotensin II receptors. *Receptors Cardiovasc Dis* 1994;1:8-12.
12. McKinley MJ, McAllen RM, Pennington GL, Smardencas A, Weisinger RS, Olfield BJ. Physiological actions of angiotensin II mediated by AT_p and AT_2 receptors in the brain. *J Exp Pharmacol Physiol* 1996;3 (Suppl):S99-104.
13. Hernández Cañero A, García Barreto D. La apoptosis y el sistema cardiovascular. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 1998;24:36-40.
14. Ross EM. Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In Goodman and Gilman's (eds). *The pharmacological bases of therapeutics*. Eighth edition. New York, McGraw-Hill. 1991;33-48.
15. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kanamaru M. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:333-5.
16. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonists: the prototype losartan. *Ann Pharmacother* 1996;30:625-36.
17. Rongen GA, Brooks SC, Ando S, Dajani HR, Abramson BL, Floras JS. Neural and hypotensive effects of angiotensin II receptor blockade. *Hypertension* 1998;31:378-83.
18. Weber MA. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Cardiology* 1997;5:72-80.
19. Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
20. Munzenmaier DH, Green AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension* 1996;27:760-5.
21. Members of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
22. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
23. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13:1091-5.
24. Cheung B. Increased left-ventricular mass after losartan treatment. *Lancet* 1997;349:1743-77.
25. Himmelmann A, Svensson A, Bergbrant A, Hansson L. Losartan in essential hypertension: effects on blood pressure and left ventricular mass. *High Blood Pressure*. 1995;4:242-8.

26. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037-42.
27. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
28. Dahlöf B, Pennert K, Hasson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
29. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ, the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997;95:2007-14.
30. Cohn JN, Levine TB, Francis GS, Goldsmith S. Neurohormonal control mechanisms in congestive heart failure. *Am Heart J* 1981;102:509-14.
31. Dekock M, Dickstein K, Fleck E. Hemodynamic and neurohormonal effects of the AII antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88(part 1):1602-9.
32. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Losartan Hemodynamic Study Group. *Circulation* 1995;91:691-7.
33. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:438-45.
34. Lang RM, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, Ney DE, et al for the Losartan Pilot Exercise Study Investigators. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:983-91.
35. Martinez FA, Pitt B, Segal R. On behalf of the ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
36. Nelson EB, Harm SC, Goldberg M, Shahinfar S, Goldberg A, Sweet CS. Clinical profile of the first angiotensin II (AT-1 specific) receptor antagonists. In: Laragh JH, Brenner BM (eds): *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Second ed. New York: Raven Press. 1995;2895-2916.
37. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J cardiol* 1995;75:793-5.
38. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, Karlberg BE, Ramsay LE, Snively DB, et al, and the Losartan Cough Study Group. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994;12:1387-93.
39. Faizon EP, Snively DB, Thiyagarajan B, Nelson EB. The incidence of cough with the angiotensin II receptor antagonist, losartan, is significantly less than with angiotensin-converting enzyme inhibitors and is similar to that of placebo (abstract). *Am J Hypertens* 1994;7:A8.
40. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan (letter). *N Engl J Med* 1995;333:1572.
41. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonists: the prototype losartan. *Ann Pharmacother* 1996;30:625-36.
42. Lu D, Raizada MK, Iyer S, Reaves P, Yang H, Katovich MJ. Losartan versus gene therapy. Chronic control of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:363-70.

Recibido: 22 de marzo de 1999. Aprobado: 24 de mayo de 1999.

Dr. David García Barreto. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, 17 # 702 esq. A, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.